

Estudio Clínico y Genético de 18 pacientes con Síndrome de Noonan

RESUMEN

Se estudiaron 18 pacientes: 13 masculinos y 5 femeninos, con síndrome de Noonan (SN), con edades de los 2 a los 52 años, caracterizados clínicamente por talla baja, facie triangular y cuello alado. Se analizaron las frecuencias de los datos clínicos, antecedente de padecimiento similar en otros miembros de la familia y la presencia de las complicaciones asociadas. Doce fueron casos esporádicos, y en 6 se observó evidencias de herencia autosómico dominante. Tres de los pacientes presentaron asociación con la neurofibromatosis tipo I. En todos se realizó cultivo de linfocitos de sangre periférica para análisis cromosómico, mostrando en todos ellos complementos cromosómicos normales.

Palabras claves: Síndrome de Noonan, talla baja, facie triangular, cardiopatía congénita.

SUMMARY

18 patients, 13 male and 5 female with Noonan Syndrome (NS) ages varying from 2 to 52 years with clinical features of short stature, triangular facies and web neck. The frequency of the clinical data was analysed; other cases of N.S. in the family, as well as complications associated with the syndrome were recorded. 12 cases were sporadic, in 6 cases evidence of dominant autosomal trait was confirmed. Three patients presented association with type I neurofibromatosis. In all cases a lymphocyte culture in peripheral blood for chromosome analyses, rendered normal chromosomal complement.

Key words: Noonan syndrome, short stature, triangular facies, congenital heart disease.

Luis Gómez -Valencia*
Jorge Eduardo Madriñan - Rivas**
Anastacia Morales-Hernández* * *
Josefina Salomón-Cruz* * * *

* Médico genetista. Jefe del servicio de genética.

** Médico pediatra. Residente del tercer año de la especialidad de cirugía pediátrica.

*** Química clínica. Adscrita al servicio de genética.

**** Química farmacobióloga. Adscrita al servicio de genética.

Todos del Hospital del Niño "Dr Rodolfo Nieto Padrón", de Villahermosa, Tabasco, México
 Solicitud de sobretiros: Dr. Luis Gómez-Valencia, Servicio de Genética. Hospital del Niño, Dr. Rodolfo Nieto Padrón,
 Avenida Gregorio Méndez 2836, Colonia Tamulté, Villahermosa. Tabasco, México.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan (SN) se caracteriza clínicamente por anomalías faciales, cardiopatías congénitas, alteraciones del esqueleto con cortedad de talla, malformaciones de los genitales y retraso mental de leve a moderado ⁽¹⁾. Es un padecimiento que se hereda de manera autosómico dominante, con una incidencia de 1 en 1000 a 1 en 2500 nacidos vivos ⁽²⁾. El diagnóstico del SN es clínico, y se basa en las características faciales, cortedad de talla y retraso mental. El diagnóstico diferencial se debe hacer con los síndromes de Turner, de pterigium múltiple, de Aarskog, Leopard, de alcohol en el feto, cardio-facio-cutáneo, y de Costello ⁽³⁾.

Este trabajo tiene como objetivo analizar la variabilidad clínica del padecimiento, sus complicaciones y la forma de transmisión hereditaria.

MATERIAL Y MÉTODO

El material esta representado por 18 pacientes de uno u otro sexo, revisados en el servicio de Genética Médica del Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, de la Ciudad de Villahermosa, Tabasco, México, en los últimos 10 años. El estudio comprendió a pacientes en edad pediátrica, y pacientes adultos familiares de los propósitos con padecimiento similar. Se analizaron las siguientes variables: edad de los afectados, procedencia, fenotipo, complicaciones asociadas, edad de los padres en el momento de nacer el propósito, consanguinidad, antecedentes de padecimiento similar en la familia.

Para la integración de la impresión diagnóstica del padecimiento, los pacientes fueron valorados por los servicios de preconsulta de pediatría, cardiología, endocrinología, y genética clínica; en este último se realizó el estudio citogenético para descartar anormalidad cromosómica, y al mismo tiempo para hacer el diagnóstico diferencial de síndrome de Turner en pacientes femeninas. El estudio citogenético consistió en un cultivo de linfocitos de sangre periférica para análisis cromosómico, utilizando la técnica de bandas G, y tinción con giemsa.

RESULTADOS

El rango de edad de los pacientes en estudio fue de 2 a 52 años, con una media de 10.6 años. El 72.2% (13/18) fueron del sexo masculino y el 27.7% femeninas (cuadro 1). El 55.5% procedían de la región de la Chontalpa, mientras que cerca del 28% fueron originarios de estados circunvecinos. El 88.8% (16/18) de los casos analizados correspondieron a mutaciones de novo de la enfermedad; solo en dos casos índices (11%) se encontró antecedente de padecimiento similar en otros miembros de la familia,

estando afectado el padre y uno de sus hermanos, en cada una de las dos familias. De la edad de los padres, el 61% de las madres y el 55% de los padres tenían edades consideradas como óptimas para procrear. Dos mujeres (11%) y 4 hombres (22%) se encontraron con edades por arriba de los 40 años al nacimiento de sus hijos (cuadro 2).

CUADRO 1
EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES

EDAD	NUMERO	SEXO	
		M	F
0-5 años	6	4	2
6- 10 años	6	5	1
>10 años	6	4	2
Total	18	13	5

CUADRO 2
EDAD DE LOS PADRES

EDAD	MADRE(%)	PADRE(%)
< 25 años	—	—
26-30 años	7(38.8)	5(27.7)
31-35 años	4(22.2)	5(27.7)
36-40 años	5(27.7)	4(22.2)
> 40 años	2(11.1)	4(22.2)
Total	18(100)	18(100)

Al analizar las manifestaciones clínicas de la enfermedad, se encontró que la talla baja estaba presente en el 100% de los casos analizados, siguiendo en importancia la ptosis palpebral bilateral (88.8%), facies triangular (83.3%), cuello corto (66.6%), cubitus valgus (66.0%), y pterigium colli (55.5%) (cuadro 3). En 17 pacientes (94.4%) se observaron complicaciones de tipo neurológico, en 16 (88.8%) oftalmológicas, en 12 (65%) cardíacas y en 18 (100%) alteraciones esqueléticas. El retraso mental lo presentaron el 72.2% (13/18) de los pacientes, el glaucoma y la ptosis ocular el 11.1% (2/18). De las complicaciones cardíacas, en 12 (66%) se documentó presencia de soplo cardíaco, de los cuales en cinco se estableció diagnóstico cardíológico: Estenosis pulmonar en 2 casos (11.1%), comunicación interventricular en 2 (11.1%); dextrocardia en 1(5.5%) (cuadro 4). En 3 casos se estableció asociación diagnóstica de síndrome de Noonan-neurofibromatosis tipo 1.

**CUADRO 3
MANIFESTACIONES CLINICAS**

DATOS CLINICOS	NUMERO	%
Talla baja	18	100
Cuello corto	12	66.6
Pterigium colli	10	55.5
Implantación baja de de pelo en cuello posterior	7	38.8
Facie triangular	15	83.3
Epicanto	10	55.5
Ptois palpebral	16	88.8
Boca en carpa	7	38.8
Linfedema en manos y pies	2	11.1
Nevos de hiperpigmentación	7	38.8
Cubitus valgus	12	66.6

**CUADRO 4
COMPLICACIONES DERIVADAS**

COMPLICACIONES	NUMERO	%
Retraso mental	13	72.2
Glaucoma	2	11.1
Ptois ocular	2	11.1
Estrabismo	1	5.5
Criptorquidia	5	27.7
Quiste dermoide	7	38.8
Soplo cardiaco	12	66.6
CIV	1	5.5
Estenosis de la pulmonar	2	11.1
Talla baja	18	100

DISCUSIÓN

El síndrome de Noonan es un padecimiento autosómico dominante con incidencia de 1 en 1000 a 1 en 2500 nacidos vivos ⁽²⁾. Los hallazgos clínicos más frecuentes son la estatura corta, dismorfismo craneofacial, cuello corto y alado, así como anormalidad cardiaca ⁽¹⁾. En la heredabilidad de esta patología se tiene evidencias de un patrón autosómico dominante, habiéndose observado un predominio de transmisión materna. La gran mayoría de los casos son esporádicos, explicándose esto con base a una mutación de novo ^(1-2,4). Van Der Burge y Brunner ⁽⁴⁾ reportaron cuatro casos de pacientes con SN, dos masculinos y dos femeninos, en donde cada afectado tenía antecedente de consanguinidad entre los padres, lo cual evidencia un patrón hereditario autosómico recesivo, planteando la heterogeneidad genética del padecimiento.

Van der Burge y cols. ⁽⁵⁾ en un estudio de 35 niños con SN, y cuyas edades eran de 7 a 18 años, evaluaron la función intelectual, psicosocial y académica de los mismos, habiendo encontrado un déficit sustancial en el nivel de funcionamiento intelectual y con un bajo patrón cognoscitivo; el mismo autor sugiere que en los casos severos de expresión del síndrome, se predice en parte un patrón específico de déficit y capacidad en la función cognoscitiva.

Un hallazgo constante en el SN es el retardo de crecimiento, habiéndose observado que algunos pacientes pueden presentar niveles bajos de hormona de crecimiento ⁽⁶⁾. El SN se considera como la segunda patología de tipo genético (después del síndrome de Down) que se asocia más frecuentemente con enfermedad cardiaca congénita ⁽²⁾. El 50% de los pacientes con SN presentan enfermedad cardiaca congénita ⁽⁷⁾. Marino B y cols. ⁽⁸⁾ en un estudio con 136 pacientes con SN y enfermedad cardiaca congénita, encontraron que el 39% de los casos presentaban como complicación cardiaca la estenosis pulmonar, siguiendo en orden de frecuencia la cardiomiopatía y los defectos septales.

El diagnóstico diferencial del SN debe hacerse con los síndromes de Leopard, cardio-facio-cutáneo neurofibromatosis tipo 1, y síndrome de Costello ^(3, 9-10). Bahuaum y cols. ⁽¹¹⁾ estudiaron cuatro generaciones de una familia con SN y Neurofibromatosis tipo 1. Analizaron la asociación clínica entre las dos enfermedades y su ligamiento genético usando marcadores polimórficos de DNA. En el SN no se encontró alelismo para la neurofibromatosis tipo I, lo que sugirió que dos mutaciones independientes en loci ligados son la causa de la presentación del síndrome neurofibromatosis-noonan. El análisis cromosómico en pacientes con SN suele ser normal ⁽⁷⁾.

Los casos presentados en este trabajo corresponden clínicamente al síndrome de Noonan, habiéndose encontrado evidencias de herencia autosómico dominante en dos familias que incluyen a 6 afectados, mientras que el resto de los casos representaron mutaciones de novo. En ninguna de las familias analizadas se documentó consanguinidad, ni se reconoció otro patrón hereditario de la enfermedad. Sólo 4 niños fueron evaluados psicológicamente habiéndose encontrado torpeza mental y del aprendizaje. Cinco niños fueron valorados por el servicio de cardiología de manera integral, estableciéndose los diagnósticos de estenosis pulmonar, comunicación interventricular y dextrocardia. En 3, dos del sexo femenino y uno masculino, se estableció el diagnóstico de otra enfermedad concomitante, específicamente la neurofibromatosis tipo I.

Los autores del presente trabajo consideran que la conveniencia del diagnóstico temprano del síndrome de Noonan para detectar complicaciones derivadas como las cardiopatías, o de enfermedades asociadas con la neurofibromatosis tipo I, favoreciendo un buen asesoramiento genético.

REFERENCIAS

1. Bertola DR, Sugayama SM, Albano LM, Kim CA, Gonzalez CH. Noonan syndrome: a clinical and genetic study of 31 patients. *Rev Hosp Clin Foc Med Sao Paulo* 1999; 54: 147-50.
2. Callahan MP, Pham T, Rashbaum I, Pineda H, Greenspan N. Cardiopulmonary rehabilitation in a patient with Noonan syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 230-2.
3. Fukushima Y. Noonan syndrome and its related disorders. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 102-4.
4. Van Der Burgt I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. *Am J Med Genet* 2000; 94: 46-51.
5. Van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N, Assman HC, Gabreels F, Otten B, y cols. Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatr* 1999; 135: 707-13.
6. Kelnar CJ. Growth hormone therapy in Noonan syndrome. *Horm Res* 2000; 53: 77-81.
7. Digilio MC, Marino B, Picchio F, Prandstraller D, Toscano A, Giannotti A, y cols. Noonan syndrome and aortic coarctation. *Med Genet* 1998; 80: 160-2.
8. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome an expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr* 1999 135: 703-6.
9. Tullu MS, Muranjan MN, Kantharia VC, Parmar RC, Sahu DR, Bavdekar SB, y cols. Neurofibromatosis-Noonan syndrome or leopard syndrome? A clinical dilemma. *J Postgrad Med* 2000; 46: 98-100.
10. Sabatino G, Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, Chiarelli F, Neri G. The cardio-facio-cutaneous syndrome; a long term follow up of two patients, with special reference to the neurological features. *Childs Nerv Syst* 1997; 13:238-4
11. Bahuau M, Flintoff W, Assouline B, Lyonnet S, Le Merrer M, Prieur M, y cols. Exclusion of allelism of Noonan syndrome and neurofibromatosis type I in a large family with Noonan syndrome neurofibromatosis association. *Am J Med Genet* 1996; 66:347-55.
12. Bonnet D, Saygili A, Bonhoeffer P, Fermont L, Sidi D, Kachaner J. Atrio ventricular valve dysplasia in 22 newborn infants. *Int J Cardiol* 1997; 59: 113-8.
13. Kumar A, McCombs JL, Sapire DW. Deletions in chromosome 22q11 region in cervical aortic arch. *Am J Cardiol* 1997; 79: 388-90.
14. Shah N, Rodriguez M, Lonis DS, Lindley K, Milla PJ. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81: 28-31.
15. Courtens W, Grossman D, Van Roy N, Messiaen L, Vamos E, Toppet V, y cols. Noonan like phenotype in monozygotic twins with a duplication deficiency of the long arm of chromosome 18 resulting from a maternal paracentric inversion *Hum Genet* 1998; 103: 497-505.
16. Nisbet DL, Griffin DR, Chitty LS. Prenatal features of Noonan syndrome. *Prenatal Diagn* 1999; 19: 642-7.